



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

RESOLUÇÃO CFM Nº 2.113/2014

(Publicada no D.O.U., 16 de dezembro de 2014, seção I, p. 183)

Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais.

O CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, no uso das atribuições conferidas pela [Lei nº 3.268](#), de 30 de setembro de 1957, alterada pela [Lei nº 11.000](#), de 15 de dezembro de 2004, regulamentada pelo [Decreto nº 44.045](#), de 19 de julho de 1958, e;

CONSIDERANDO que, nos termos do inciso II dos Princípios Fundamentais do Código de Ética Médica, o alvo de toda a atenção do médico é a saúde do ser humano, em benefício da qual deverá agir com o máximo de zelo e o melhor de sua capacidade profissional;

CONSIDERANDO que, na história da Medicina e da Farmácia, o uso empírico de extratos vegetais no tratamento de inúmeras doenças humanas evoluiu para o isolamento e a síntese de princípios ativos terapêuticos, e que estes, submetidos a ensaios clínicos cientificamente controlados, podem expressar o seu perfil de eficácia e tolerância;

CONSIDERANDO que a *Cannabis sativa* contém, dentre seus inúmeros componentes, ora designados canabinoides, o canabidiol (CBD) e que este pode ser isolado ou sintetizado por métodos laboratoriais seguros e confiáveis;

CONSIDERANDO que um reduzido número de estudos tem demonstrado ação terapêutica do canabidiol em crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos tratamentos convencionais, embora até o momento sem resultados conclusivos quanto à sua segurança e eficácia sustentada, o que exige a continuidade de estudos;

CONSIDERANDO a ausência de critérios padronizados para o uso medicinal do canabidiol e a inexistência de critérios mínimos para o seu uso compassivo e, portanto, há necessidade de autorização do CFM para tal fim;



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

CONSIDERANDO a necessidade de controle tanto dos pacientes quanto dos médicos envolvidos com a terapêutica compassiva do uso do canabidiol;

CONSIDERANDO o artigo 7º da [Lei nº 12.842](#), de 10 de julho de 2013, que confere ao Conselho Federal de Medicina a competência para editar normas para definir o caráter experimental de procedimentos em medicina no Brasil, autorizando ou vedando a sua prática pelos médicos;

CONSIDERANDO a [Resolução CFM nº 1.982](#), de 27 de fevereiro de 2012, que normatiza a aprovação de novos procedimentos e terapias no Brasil pelo CFM;

CONSIDERANDO, finalmente, o que ficou decidido na Sessão Plenária do Conselho Federal de Medicina realizada em 30 de outubro de 2014,

RESOLVE:

Art. 1º Regulamentar o uso compassivo do canabidiol como terapêutica médica, exclusiva para o tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias às terapias convencionais;

Art. 2º Restringir a prescrição compassiva do canabidiol às especialidades de neurologia e suas áreas de atuação, neurocirurgia e psiquiatria;

Parágrafo único. Os médicos prescritores do uso compassivo de canabidiol deverão ser previamente cadastrados no CRM/CFM especialmente para este fim (anexo I);

Art. 3º Os pacientes submetidos ao tratamento compassivo com o canabidiol deverão ser cadastrados no Sistema CRM/CFM para o monitoramento da segurança e efeitos colaterais. (anexos II e III);

§ 1º Os pacientes submetidos ao tratamento com o canabidiol deverão preencher os critérios de indicação e contra-indicação para inclusão no uso compassivo e doses adequadas a serem utilizadas (anexo IV);



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

§ 2º Os pacientes submetidos ao tratamento compassivo com o canabidiol, ou seus responsáveis legais, deverão ser esclarecidos sobre os riscos e benefícios potenciais do tratamento por Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). (anexo V);

Art. 4º É vedado ao médico a prescrição da cannabis *in natura* para uso medicinal, bem como quaisquer outros derivados que não o canabidiol;

Parágrafo único. O grau de pureza do canabidiol e sua forma de apresentação devem seguir as determinações da Anvisa.

Art. 5º Esta resolução deverá ser revista no prazo de 2 (dois) anos a partir da data de sua publicação, quando deverá ser avaliada a literatura científica vigente à época;

Art. 6º Esta resolução entra em vigor na data da sua publicação.

Brasília, 30 de outubro de 2014.

CARLOS VITAL TAVARES CORRÊA LIMA
Presidente

HENRIQUE BATISTA E SILVA
Secretário-Geral



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

ANEXOS:

Anexo I: CADASTRO DE MÉDICOS NO CFM PARA PRESCRIÇÃO DO CANABIDIOL

Anexo II: CADASTRO DE PACIENTES NO CFM PARA TRATAMENTO DA EPILEPSIA COM CANABIDIOL

Anexo III: RELATÓRIO DE ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM EPILEPSIA TRATADOS COM CANABIDIOL

Anexo IV: PROTOCOLO DE UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL

Anexo V: MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO VI: GLOSSÁRIO



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

ANEXO I

CADASTRO DE MÉDICOS NO CFM PARA PRESCRIÇÃO DO USO COMPASSIVO DO CANABIDIOL

Nome:

.....

CRM: N°ESTADO.....

CPF:

Título de Especialista/Residência Médica MEC em:

- Neurologista
- Neurocirurgião
- Psiquiatra

Número do RQE

Endereço Profissional:

Rua.....

CEP.....Cidade.....UF.....

Telefone Fixo:.....Celular.....

e-mail:.....



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

ANEXO II

CADASTRO NO CFM DE PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA DA INFÂNCIA E DA ADOLESCÊNCIA PARA TRATAMENTO COM USO COMPASSIVO DE CANABIDIOL

Médico

Prescritor.....

CRM- Número	CRM- Estado	Paciente N°

Nome do Paciente:.....

Data do nascimento:.....Idade na 1ª prescrição do CBD.....

Nome do Pai:.....

Nome da Mãe:.....

Endereço residencial:

Telefone fixo.....Celular.....

Email.....

Diagnóstico (CID-10):.....

Idade de Início das Convulsões:.....

Terapêuticas anticonvulsivantes anteriores:

Medicações (doses)	Duração	Nº convulsões por semana (estimativa)



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Medicações anticonvulsivantes (doses) na semana anterior ao tratamento com CBD:

.....
.....

Estimativa do número de convulsões na semana anterior ao tratamento com CBD:

.....

Tem alguma dosagem do nível plasmático de anticonvulsivantes?

Se sim, informe abaixo a última dosagem:

Anticonvulsivante	Nível	Data

Foi realizado algum Eletroencefalograma (EEG) prévio?

Se sim, descreva abaixo os achados principais do EEG mais recente:

Características do CBD que será utilizado:

- a) Formulação: puro; extrato rico em CBD
- b) Se extrato, qual a porcentagem (%) de CBD.....
- c) Nome e país do fornecedor do CBD
- d) Administração; oral: diluído em óleo; gotas; cápsulas



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Medicações em uso concomitante ao CBD:

Medicações	Dose

Esquema da prescrição do CBD em adição às medicações em uso:

Dose inicial por tomada:.....Nº de vezes ao dia.....



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

ANEXO III

RELATÓRIO DE ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA DA INFÂNCIA E DA ADOLESCÊNCIA COM USO COMPASSIVO DE CANABIDIOL

Médico

Prescritor.....

CRM- Número	CRM- Estado	Paciente N°

Nome do Paciente:.....

RELATÓRIO N°

Data:.....

Tempo desde o início do CBD:.....semanas oumeses

Esquemas terapêuticos e resultados no período					
N°	Medicações	Dose	Data		N° convulsões por semana (estimativa)
			Início	Fim	
1	CBD				
	Outras: -				
	-				
	-				
2	CBD				
	Outras: -				
	-				
	-				
3	CBD				
	Outras: -				
	-				
	-				



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

4	CBD				
	Outras: -				
	-				
	-				
5	CBD				
	Outras: -				
	-				
	-				

Tem alguma dosagem do nível plasmático de anticonvulsivantes no período?

Anticonvulsivante	Nível	Data

Foi realizado algum Eletroencefalograma (EEG) no período?

Se sim, descreva abaixo os achados principais do último:



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Outros aspectos de melhora no período		
	Sim	Não
Ocorreu algum período de Status epilepticus? Se sim, indicar nº.		
Melhora no Tempo de sono		
Melhora na Qualidade do sono (menor nº de despertares)		
Melhora nas atividades de vida diária		
Melhora na comunicação		
Melhora nas atividades motoras		
Melhora na socialização		
Melhora na Impressão Geral (avaliada pelo cuidador)		
Diminuição de comportamentos autistas		
Outro:-		
Outro:-		
Outro:-		

Foi necessária internação no período?



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

ANEXO IV

PROTOCOLO DE UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL

Seleção dos pacientes

Serão selecionados os pacientes que preencherem os critérios diagnósticos de epilepsia resistente ao tratamento da criança e do adolescente, tendo se esgotado as alternativas terapêuticas medicamentosas.

- Será considerada epilepsia resistente ao tratamento a que se enquadrar na definição proposta pela *International League Against Epilepsy (ILAE)*. (Fisher RS et al. *A practical clinical definition of epilepsy*, *Epilepsia* 2014; 55:475-482): falha de resposta a adequado ensaio clínico com dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar remissão de crises de modo sustentado.

Protocolo de utilização

O CBD deverá ser utilizado em adição às medicações que o paciente vinha utilizando anteriormente.

O tratamento com o CBD pode começar com doses de 2,5mg/kg/dia, por via oral, divididas em duas doses diárias. A dose pode ser aumentada em 5mg/kg/dia a cada sete dias, até a dose máxima de 25mg/kg/dia, em duas doses ao longo de, no mínimo, cinco semanas a partir do início do tratamento, a fim de determinar a dose ideal com garantia de segurança e tolerabilidade.

Ao prescrever o CBD, é importante o médico estar atento às possíveis interações medicamentosas com drogas metabolizadas pelo sistema de citocromos P-450, especialmente se envolverem os citocromos 3A, 2C, 1A, 2D6 e 2B, o que ocorre com várias drogas antiepiléticas. Portanto, é recomendado que seja feita a dosagem dos níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes antes e durante o tratamento com o CBD, bem como a monitoração das enzimas hepáticas e hemograma.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Protocolo de seguimento

Após a introdução do medicamento, o médico deverá encaminhar ao CFM, por via eletrônica, o Relatório de Acompanhamento (Anexo III), devidamente preenchido, com uma periodicidade de 4 (quatro) a 6 (seis) semanas, no primeiro ano e de 12 (doze) semanas após esse período.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

ANEXO V

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Senhor(a),

Os dados abaixo visam orientá-lo(a), fornecendo-lhe informações importantes sobre o uso compassivo do canabidiol indicado pelo seu médico e os possíveis riscos associados.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Eu,.....; portador da cédula de identidade n°....., ou meu representante legal, portador(a) da cédula de identidade n°, declaro para os devidos fins e efeitos de direito, que tomei conhecimento de que sou portador da enfermidade

Após a avaliação e investigação diagnóstica pelo médico, fui informado sobre as possíveis opções de tratamento dos sintomas em decorrência da minha enfermidade. De acordo com o médico acima, de minha escolha, as medidas terapêuticas adequadas foram adotadas anteriormente a esta proposta de tratamento medicamentoso que estou escolhendo, tendo sido caracterizada a condição de REFRATARIEDADE MEDICAMENTOSA às medicações habituais e aprovadas para o controle clínico de minha doença.

REFRATARIEDADE MEDICAMENTOSA é definida quando pelo menos dois medicamentos, escolhidos e utilizados de maneira apropriada e em doses terapêuticas, não melhoraram de forma significativa os sintomas de minha doença, mesmo sem produzir efeitos colaterais significativos.

O médico me informou que alguns estudos sugerem que essa substância extraída da maconha (planta *Cannabis sativa*), chamada canabidiol (ou CBD), não produz os efeitos típicos da maconha e pode melhorar os sintomas que venho apresentando.

Fui igualmente informado de que, a exemplo de quaisquer outros procedimentos médicos, o medicamento proposto (CANABIDIOL) não é isento de riscos ou agravos à minha saúde. Os efeitos indesejáveis mais conhecidos, até o momento, são: sonolência, fraqueza e



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

alterações do apetite, no entanto, efeitos em prazo mais longo ainda não foram adequadamente estudados. Além disso, o canabidiol pode interferir com a quantidade no sangue das medicações que estou utilizando, o que pode diminuir a eficiência dos mesmos ou aumentar seus efeitos colaterais indesejáveis.

Estou ciente que durante o tratamento podem surgir complicações de diferentes naturezas, como efeitos colaterais ainda não descritos ou reações alérgicas inesperadas.

Fui informado que o canabidiol ainda não é registrado como medicação e seu uso está sendo feito em caráter compassivo, excepcional, devido à ausência de resposta de minha doença às outras medicações disponíveis. Também fui informado que o médico responsável poderá responder às minhas dúvidas quando necessário.

Sou igualmente sabedor que, apesar do empenho do meu médico, não existe garantia absoluta no resultado desta medicação com relação à melhora dos sintomas da minha doença.

Data

Assinatura do Paciente

Assinatura do Representante Legal

Nome completo do médico



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

ANEXO VI

GLOSSÁRIO

Uso Compassivo: medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país.

Programa de Uso Compassivo: disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país.

Programa de Acesso Expandido: programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados.

Fases de desenvolvimento de medicamentos para uso medicinal em humanos:

Fase I (Primeiro Estudo em Seres Humanos): é o primeiro estudo universalmente aceito em seres humanos, embora em pequeno grupo de voluntários saudáveis. Objetiva estabelecer uma avaliação preliminar da segurança e do perfil farmacocinético do novo fármaco.

Fase II (Estudo Terapêutico Piloto): estudo realizado com número limitado (pequeno) de pacientes (pessoas afetadas pela doença). Objetiva demonstrar a atividade farmacodinâmica e estabelecer, em curto prazo, a segurança do princípio ativo e também estabelecer as relações dose-resposta, com o objetivo de obter dados sólidos para consubstanciar os estudos posteriores.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Fase III (Estudo Terapêutico Ampliado): estudo realizado com grandes e variados grupos de pacientes. Objetiva determinar o risco-benefício a curto e longo prazo das formulações do princípio ativo e seu valor terapêutico relativo, além de explorar o perfil das reações adversas e características especiais: interações farmacológicas e biodisponibilidade.

Fase IV (Estudo Pós-Comercialização): estudo realizado com base nas características que autorizaram o novo medicamento. Objetiva fazer uma vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas, suas frequências e as estratégias de tratamento.

O Ato de Droga Orfã (DO) do FDA: prevê a concessão de um estatuto especial a um medicamento ou produto biológico ("droga"), para o tratamento de uma doença rara ou condição, a pedido de um patrocinador. Para um medicamento se qualificar para designação de medicamento órfão, tanto a droga e a doença ou condição devem atender a certos critérios especificados do FDA previstos na "21 CFR § 316". Órfão qualifica o patrocinador da droga para vários incentivos de desenvolvimento da ODA, incluindo os créditos fiscais para testes clínicos qualificados. Um pedido de comercialização para um medicamento de prescrição que recebeu designação de medicamento órfão não o torna sujeito a taxas de utilização de drogas de prescrição, a menos que o aplicativo inclua uma indicação de que não seja a doença ou condição rara para a qual a droga foi também designada.

Síndrome de Dravet: epilepsia mioclônica grave, é caracterizada por crises febris do tipo clônica, generalizadas ou unilaterais, geralmente prolongadas durante o primeiro ano de vida, e crises mioclônicas entre 1 (um) e 4 (quatro) anos de vida. A partir do início das crises mioclônicas ocorre um atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, atraso de linguagem, ataxia em 80% dos casos e hiperreflexia. As crises epiléticas são de difícil controle medicamentoso. O EEG mostra no início do quadro atividade teta rítmica de 4 Hz a 5 Hz nas regiões centro-parietais; tardiamente o EEG mostra complexos ponta-onda e polipontas-onda, por vezes, multifocal.

Síndrome de Lennox-Gastaut: é uma forma grave de epilepsia, caracterizada por diferentes tipos de crises epiléticas recorrentes, frequentemente associadas a retardo mental e a um padrão eletroencefalográfico característico, constituído por alentecimento da



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

atividade de base, presença de complexos lentos ponta-onda (1,5 Hz a 2,5 Hz) de projeção difusa e predomínio anterior, além de descargas por polipontas (trem de espículas) de projeção difusa no registro eletroencefalográfico realizado em sono. A síndrome de Lennox-Gastaut é responsável por 2% a 3% das epilepsias da infância. Geralmente ocorre em crianças de 1 (um) a 7 (sete) anos, principalmente na idade pré-escolar.

Síndrome de Doose: é uma epilepsia com crises mioclônico-astática, ocorre em 0,2% das crianças com epilepsia, apresenta características semelhantes à síndrome de Lennox-Gastaut em que o retardo mental pode ser evitado com o controle adequado das crises epilépticas. A epilepsia inicia entre 2 (dois) e 5 (cinco) anos de idade, caracterizada por crises epilépticas do tipo *dropattacks*, mas outros tipos de crises podem estar associados. O EEG mostra ondas do tipo teta em região parietal, as crises epilépticas geralmente estão associadas com declínio do desenvolvimento neuropsicomotor, podendo levar ao retardo mental e ataxia.

Epilepsia resistente ao tratamento: as que se enquadram na definição proposta pela *International League Against Epilepsy* (ILAE). (Fisher RS et al. A *practical clinical definition of epilepsy*, *Epilepsia* 2014; 55:475-482): falha de resposta a adequado ensaio clínico com dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar remissão de crises de modo sustentado.

Berg et al. (1996) consideram uma criança portadora de epilepsia de difícil controle medicamentoso quando apresenta pelo menos uma crise epiléptica por mês, por um período mínimo de 2 (dois) anos e que durante esse período três diferentes drogas antiepilépticas foram utilizadas em monoterapia ou politerapia. (9 - BERG A.T.; LEVY S.R.; NOVOTNY E.J.; SHINNAR S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*, 37(1): 24-30, 1996.)



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

REFERÊNCIAS:

- Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J.* 1986;69(1):14.
- Berg AT, Zelko FA, Levy SR, et al. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcome: a prospective cohort study. *Neurology* 2012;79:1384–1391.
- Bergamaschi MM1, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf.* 2011 Sep 1;6(4):237-49.
- Beyenburg, S., Stavem, K. & Schmidt, D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 51, 7–26 (2010).
- Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 764-74.
- Bornheim LM, Everhart ET, Li J, Correia MA. Characterization of cannabidiol mediated cytochrome P450 inactivation. *Biochem Pharmacol* 1993;45:1323–31.
- Bornheim LM, Everhart ET, Li J, Correia MA. Induction and genetic regulation of mouse hepatic cytochrome P450 by cannabidiol. *Biochem Pharmacol* 1994; 48(1): 161-71.
- Brodie, M. J., Barry, S. J., Bamagous, G. A., Norrie, J. D. & Kwan, P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 78, 1548–1554 (2012).
- Carlini EA & Cunha. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J. Clin. Pharmacol.* 1981; 21: 417-427.
- Carlini, E.A., Leite, J.R., Tannhauser, M., & Berardi, A.C. (1973). Cannabidiol and Cannabis sativa extract protect mice and rats against convulsive agents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 25 (8), 664-665.
- Comelli F, Giagnoni G, Bettoni I, Colleoni M, Costa B. Antihyperalgesic effect of a Cannabis sativa extract in a rat model of neuropathic pain: mechanisms involved. *Phytother Res* 2008; 22(8): 1017-24.
- Consroe P, Laguna J, Allender J, et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40(3): 701-8.
- Consroe, P., & Wolkin, A. (1977). Cannabidiol – antiepileptic drug comparisons and interactions in experimentally induced seizures in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 201 (1), 26-32.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Consroe, P., Benedito, M.A., Leite, J.R., Carlini, E.A., & Mechoulam, R. (1982). Effects of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. *European Journal of Pharmacology*, 83 (3-4), 293-298.

Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel G, Gagliardi R, Sanvito EL, Lander N, Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 1980;21(3):175-85.

Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, Katz R, Di Marzo V, Jutras-Aswad D, Notcutt WG, Martinez-Orgado J, Robson PJ, Rohrback BG, Thiele E, Whalley B, Friedman D. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):791-802.

Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, et al. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1995;36:1089–1104.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.

Garzon E. *Rev. Neurociências* 10(2): 66-82, 2002.

Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:2108-14.

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD009270.

Guimarães VM, Zuardi AW, Del Bel EA, Guimarães FS. Cannabidiol increases Fos expression in the nucleus accumbens but not in the dorsal striatum. *Life Sci* 2004; 75: 633-8.

GW Pharmaceuticals Announces Physician Reports of Epidiolex® Treatment Effect in Children and Young Adults with Treatment-Resistant Epilepsy from Physician-Led Expanded Access Treatment. 2014 <http://www.gwpharm.com>

Hawthorn G, McArdle K. *Metabolism and pharmacokinetics of cannabinoids*. London, UK: Pharmaceutical Press; 2004.

Hayakawa K, Mishima K, Nozako M, Ogata A, Hazekawa M, Liu AX, Fujioka M, Abe K, Hasebe N, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M. Repeated treatment with cannabidiol but not Delta9-tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. *Neuropharmacology*. 2007 Mar;52(4):1079-87.

Hollister LE. Cannabidiol and cannabinal in man. *Experientia*. 1973;29(7):825-6.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Izquierdo, I., Orsingher, O.A., & Berardi, A.C. (1973). Effect of cannabidiol and of other Cannabis sativa compounds on hippocampal seizure discharges. *Psychopharmacologia*, 28 (1), 95-102.

Izzo AA, Borrelli FH, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci*. 2009 Oct;30(10):515-27.

Jones, N.A., Glyn, S.E., Akiyama, S., Hill, T.D., Hill, A.J., Weston, S.E., Burnett, M.D., Yamasaki, Y., Stephens, G.J., Whalley, B.J., & Williams, C.M. (2012). Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*, 21 (5), 344-352.

Jones, N.A., Hill, A.J., Smith, I., Bevan, S.A., Williams, C.M., Whalley, B.J., & Stephens, G.J. (2010). Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 332 (2), 569-577.

Leighty EG. Metabolism and distribution of cannabinoids in rats after different methods of administration. *Biochem Pharmacol* 1973;22:1613-21.

Leweke FM, Piomelli FM, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2012, e94.

Löscher W, Klitgaard R, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nature Review* 2013. 12: 757 – 776.

Löscher, W. & Schmidt, D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 52, 657-678 (2011).

Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, Allen P, Seal M, Langohr K, Farré M, Zuardi AW, McGuire PK. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*. 2012;18(32):4966-79.

Mechoulam R and Shvo Y. Tetrahedron, The structure of cannabidiol. 19, 2073-2078 (1963).

Perez-Reyes M, Timmons MC, Dauls KH, Wall ME. A comparison of the pharmacological activity in man of the intravenously administered delta9 – tetrahydrocannabinol, cannabiniol and cannabidiol. *Experientia*. 1973;29(11):1368-9.

Porter, B.E., & Jacobson, C. (2013). Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 29 (3), 574-577.

Schmidt, D. & Sillanpää, M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol*. 25, 159-163 (2012).



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Shirazi-zand, Z., Ahmad-Molaei, L., Motamedi, F., & Naderi, N. (2013). The role of potassium BK channels in anticonvulsant effect of cannabidiol in pentylenetetrazole and maximal electroshock models of seizure in mice. *Epilepsy and Behavior*, 28 (1), 1-7.

Sillanpää, M. & Schmidt, D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 129, 617–624 (2006).

Trembly B, Sherman M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. *Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids*; 1990 July 8-11; Kolympari, Crete.

Turkanis, S.A., Cely, W., Olsen, D.M., & Karler, R. (1974). Anticonvulsant properties of cannabidiol. *Research Communication in Chemical Pathology and Pharmacology*, 8 (2), 231-246.

Yamaori S, Kushihara M, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol, a Major Phytocannabinoid, As a Potent Atypical Inhibitor for CYP2D6. *Drug Metabolism And Disposition*, 36 (1): 2049-2056.

Yamaori S, Kushihara M, Yamamoto I, Watanabe K. Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabiol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. *Biochemical Pharmacology* 79 (2010) 1691–1698.

Zuardi AW, Crippa J, Hallak J, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol* 2009; 23(8): 979-983.

Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2006; 20(5): 683-6.

Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Anti-psychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(10): 485-6.

Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008 Sep;30(3):271-80.

RIZZUTTI, S et al. *Rev. Neurociências* 8(3): 108-116, 2000

Dravet C, Bureau M, Guerrini R, Giraldi N, Roger P. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger P, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (eds.). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2 ed. John Libbey, 1992, 75-88.

Dulac O & N' Guyen T. The Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 34(suppl. 7):S7-S17, 1993.

Sampaio, Leticia Pereira de Brito. Estudo da prevalência de epilepsia em crianças e adolescentes da comunidade de Paraisópolis / Leticia Pereira de Brito Sampaio. -- São Paulo, 2009. Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Bourgeois BF. General concepts of medical intractability. In: Lüders HO, Comair YG, (eds.). Epilepsy surgery, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 63-8.

Schmidt D, Richter K. Alternative single anticonvulsant drug therapy for refractory epilepsy. Ann Neurol, 19:85-7, 1986.

Kwan P. Epilepsia, 51(6):1069–1077, 2010.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS DA RESOLUÇÃO CFM Nº 2.113/2014

O Canabidiol (CBD) é um dos 80 canabinoides presentes na planta *Cannabis sativa* (Cannabis – Izzo et al., 2009) e não produz os efeitos psicoativos típicos da planta (Hollister, 1973; Martin-Santos et al., 2012).

Uma extensa revisão dos estudos de toxicidade e efeitos adversos do CBD, na qual foram avaliados mais de 120 trabalhos, a maioria em animais e poucos em humanos, sugere que este canabinoide é bem tolerado e seguro, mesmo em doses elevadas e com uso crônico (Bergamaschi et al., 2011). Todavia, não há estudos suficientes em humanos que possam ser caracterizados como das Fases 2 (dois) e 3 (três) dos estudos clínicos que comprovem sua segurança e eficácia. Os estudos existentes envolvem número limitado de participantes de pesquisa.

Os estudos de toxicidade e efeitos adversos do uso continuado de CBD em humanos envolveram voluntários saudáveis, pacientes com epilepsia, pacientes com doença de Huntington, pacientes com doença de Parkinson e pacientes com esquizofrenia. Nesses estudos, as doses de CBD variaram de 200 a 1.500 mg (dosagem mais frequente de 800 mg), por períodos entre quatro e 18 semanas. As medidas de acompanhamento incluíram: testes bioquímicos e laboratoriais de sangue, eletrocardiograma, eletroencefalograma, pressão arterial, frequência cardíaca, exame físico e neurológico e relato subjetivo de sintomas adversos. Nesses estudos não foram encontradas alterações consistentes associadas ao uso do CBD, a não ser alguns relatos de sonolência com doses mais altas (Cunha et al., 1981; Carlini & Cunha, 1981; Consroe et al., 1991; Zuardi et al., 1995, 2006, 2009; Leweke et al., 2012).

O uso repetido do CBD, diferente do que ocorre com o THC (Δ^9 -tetra-hidrocanabinol), não produziu tolerância de seus efeitos, nem qualquer sinal de dependência ou abstinência em testes com camundongos (Hayakawa et al., 2007).

Ao lado desse perfil favorável de efeitos adversos, nos últimos 40 anos vêm sendo acumuladas evidências experimentais que apontam o CBD como uma substância com um amplo espectro de ações farmacológicas. Muitas dessas ações têm um potencial interesse terapêutico em diversos quadros nosológicos, entre eles: a epilepsia, a esquizofrenia, a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer, isquemias, diabetes, náuseas, câncer, como analgésico e imunossupressor, em distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento, (para revisão ver Zuardi, 2008; Izzo et al., 2009). As evidências de eficácia foram observadas em diferentes níveis, do pré-clínico em animais, aos ensaios clínicos em pacientes, dependendo de cada doença estudada. Para as epilepsias refratárias da criança e do adolescente, existem evidências em todos os níveis, até os ensaios clínicos controlados e duplo-cegos, todavia, com número restrito de pacientes.

A epilepsia é um distúrbio cerebral que acomete em torno de 1% da população mundial (Schmidt, et al., 2012), prejudicando gravemente a qualidade de vida (Devinsky et al., 1995) e podendo provocar danos cerebrais, especialmente no período de desenvolvimento (Berg et al., 2012). Dentre os pacientes refratários a tratamento se encontra um grupo específico, correspondente às epilepsias da infância e da adolescência refratárias aos tratamentos



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

convencionais, tais como as encontradas nas Síndromes de Dravet, Doose e Lennox-Gastaut.

Na definição proposta pela *International League Against Epilepsy*, as epilepsias resistentes a tratamento são aquelas em que ocorre falha de resposta a adequado ensaio clínico com dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar remissão de crises de modo sustentado (Fisher RS et al. *A practical clinical definition of epilepsy*, *Epilepsia* 2014; 55:475-482).

A questão da definição de refratariedade aos tratamentos disponíveis tem sido muito discutida e despertado grande interesse para a tomada de decisão quanto à indicação de cirurgias ablativas que, por sua natureza, são irreversíveis. Nesse contexto, de acordo com Eliana Garzon, para se considerar um paciente com epilepsia intratável de forma medicamentosa, o controle satisfatório das crises não poderia ser obtido com nenhuma das drogas antiepilépticas (DAE), usadas isoladamente ou em combinação, até doses ou níveis subtóxicos. Sendo assim, a intratabilidade é um conceito relativo, que deve ser baseado na probabilidade de que o controle das crises não ocorrerá com outras drogas, uma vez que não se obteve controle satisfatório com algumas das DAE previamente usadas. Estudos em adultos e crianças sugerem que a probabilidade de remissão completa de crises não adequadamente controladas, após o uso de duas ou três DAE consideradas potencialmente eficazes, é de 5% a 10%.

Apesar de um grande número de drogas antiepilépticas, existe um consenso de que não ocorreram progressos substanciais no controle de crises epiléticas nos últimos 40 – 50 anos, desde a introdução da carbamazepina e do valproato (Löscher & Schmidt, 2011; Beyenburg et al., 2010). Nos últimos 30 anos foram introduzidas mais de 15 drogas antiepilépticas, de terceira geração, mas, ainda assim, 20 a 30% dos pacientes com epilepsia não têm suas crises controladas por medicações (Sillanpää et al., 2006; Brodie et al., 2012). Muitos desses pacientes têm indicação de neurocirurgia, que varia desde a retirada de parte de um lobo cerebral até completa hemisferectomia, na tentativa de controle das crises. Entretanto, muitos dos pacientes resistentes ao tratamento antiepiléptico também não preenchem os critérios clínicos para a indicação de cirurgia e diversos dos pacientes operados não remitem completamente das crises.

Diante desse quadro, fica clara a importância do desenvolvimento de novos tratamentos para a epilepsia, com drogas efetivas nos casos resistentes aos tratamentos disponíveis, que apresentem menos efeitos adversos e que modifiquem a história natural da doença, protegendo dos danos cerebrais causados pela doença (Löscher et al., 2013).

O efeito antiepiléptico foi um dos primeiros efeitos farmacológicos do CBD, descrito em roedores por um grupo de pesquisadores brasileiros, no início dos anos 1970 (Carlini et al., 1973; Isquierdo et al., 1973). Até o momento, o CBD foi testado em 16 modelos de convulsões em animais, com resultados indicativos de efeito terapêutico em 15 deles (Isquierdo et al., 1973; Carlini et al., 1973; Turkanis et al., 1974; Consroe & Wolkin, 1977; Consroe et al., 1982; Jones et al., 2010; Jones et al., 2012; Shirazi-zand et al., 2013).

O primeiro estudo prospectivo, duplo cego, controlado por placebo, foi realizado com 15 pacientes portadores de epilepsia de lobo temporal, com crises convulsivas secundariamente generalizadas, resistentes aos tratamentos habituais. Neste estudo, o CBD



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

(200 a 300 mg/dia) ou placebo foi adicionado à medicação que os pacientes vinham utilizando, por um período de até 18 semanas. Quatro dos oito pacientes tratados com CBD evidenciaram melhora significativa da sua condição, mantendo-se praticamente isentos de crises na maior parte do estudo. Outros três pacientes, em tratamento com CBD, apresentaram melhora parcial em sua condição clínica e apenas um dos oito pacientes não mostrou melhora. Além disso, três pacientes tratados com CBD mostraram melhora no eletroencefalograma (EEG). Entre os pacientes que receberam o placebo, apenas um melhorou, enquanto sete permaneceram inalterados. O CBD foi bem tolerado por todos os participantes (Cunha et al., 1980).

Depois dessa publicação, passaram-se mais de 30 anos sem que outros estudos fossem publicados, a não ser dois resumos com informações incompletas.

Em 2013, foi publicado um estudo retrospectivo, com a aplicação de um questionário a 19 pais de crianças com epilepsia resistente aos tratamentos habituais e que estavam sendo tratadas com um extrato de *Cannabis*, rico em CBD. Este estudo relatou que 83% deles relataram redução no número de crises (Porter & Jacobson, 2013).

Um ensaio clínico aberto e prospectivo, do CBD em crianças e adultos jovens com crises convulsivas resistentes ao tratamento, vem sendo realizado desde o final de 2013 no Centro Médico Langone da Universidade de Nova York e na Universidade da Califórnia em São Francisco. Foi divulgada uma análise parcial deste estudo, com 27 pacientes, que completaram pelo menos 12 semanas de tratamento. Desses pacientes, o diagnóstico mais frequente foi síndrome de Dravet (n=9). Os demais pacientes compreendem uma gama de epilepsias resistentes. Os pacientes eram predominantemente crianças com uma idade média de 10,5 anos. Todos os pacientes que participaram desse estudo foram observados por quatro semanas com a medicação que vinham fazendo uso, em média 2,7 medicações antiepilépticas (linha de base). Após esse período, passaram a receber o CBD (5 a 20 mg/kg/dia) durante pelo menos 12 semanas, em adição à medicação que recebiam na linha de base. A porcentagem de redução de crises na 12ª semana foi comparada com as quatro semanas da linha de base. A redução média da frequência de crises em relação à frequência das crises da linha de base foi de 44%. Uma redução de pelo menos 70% de crises foi obtida em 41% de sujeitos e 15% de todos os pacientes ficaram livres de crises. Para os nove pacientes com Síndrome de Dravet, a redução média de crises foi de 52% (GW Pharmaceuticals, 2014).

Os dados de efeitos adversos do CBD, nesse estudo aberto, foram obtidos de 62 crianças (27 com pelo menos 12 semanas de tratamento e as demais com um tempo menor do que 12 semanas). Nenhum paciente foi retirado do estudo por efeito adverso. Também, nenhum dos eventos graves pôde ser associado ao uso do CBD em análise realizada por investigadores independentes. Os efeitos adversos foram todos de intensidade leve ou moderada e os mais comuns (>10%) foram: sonolência (40%), fadiga (26%), diarreia (16%), diminuição do apetite (11%), aumento do apetite (10%) (GW Pharmaceuticals, 2014).

Como observado anteriormente, os estudos existentes realizados em humanos envolvem número limitado de participantes de pesquisa, não sendo suficientes para comprovar sua segurança e efetividade.

Em 2013, uma droga que contém o CBD como seu ingrediente ativo recebeu a



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

designação de Droga Órfã (DO) pelo FDA para o tratamento da síndrome de Dravet - uma forma rara e grave de epilepsia infantil resistente a drogas. Sete estudos de acesso expandido foram concedidos pelo FDA, dos EUA, para o tratamento com esta droga (Epidiolex) em crianças que sofrem de síndromes epilépticas intratáveis.

Atualmente, as conclusões disponíveis para a utilização do CBD permitem inferir que: (1) somente as formulações farmacêuticas de CBD que possam satisfazer as exigências de produção e purificação, com padronização e controle de qualidade seriam adequadas para a administração em crianças; (2) estudos controlados com placebo devem ser realizados com urgência, a fim de fornecer evidências robustas a cerca da segurança e eficácia do CBD.

Desta forma, o uso do CBD fora do escopo experimental e compassivo somente poderá ser autorizado frente a dados científicos obtidos dentro das normas internacionais de estudos clínicos que venham a demonstrar de forma definitiva a segurança, efetividade e aplicabilidade clínica.

No entanto, é necessário definir parâmetros para uso compassivo do canabidiol para tratamento da epilepsia da criança e do adolescente refratários aos tratamentos convencionais, de maneira que o uso da medicação seja o mais seguro possível e permita o acompanhamento dos doentes.

Por todo o exposto, fez-se necessário a elaboração desta Resolução pelo Conselho Federal de Medicina visando normatizar o uso compassivo do CBD para casos refratários de epilepsia, justificando esta classificação pelo fato de que os poucos estudos existentes referem-se mais a estas duas doenças.

EMMANUEL FORTES SILVEIRA CAVALCANTI

MAURO LUIZ DE BRITTO RIBEIRO

SALOMÃO RODRIGUES FILHO

Relatores